Aus dem Physiologischen Institut der Universität zu Berlin
(Direktor: Prof. Dr. W. Trendelenburg).

Über die Wirkung von NaCl-Lösungen auf das Froschrückenmark

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Werner Schierig
aus Dresden.

Tag der Promotion: 20. November 1939

VERLAG RUDOLPH PFAU :: BERLIN NW 7

M 346

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z
Referent: Dozent Dr. L u e k e n
Korreferent: Prof. Dr. T r e n d e l e n b u r g

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber die Wirkung von NaCl-Lösungen auf das Froschrückenmark.

Es war innerhalb einer größeren Reihe von Untersuchungen beabsichtigt, durch Aufbringen wirksamer Stoffe verschiedener Art auf das Froschrückenmark die einzelnen Grundvorgänge seiner reflektorischen Tätigkeit wie z. B. die Summation, die sogen. Nacherregung, die Hemmung usw. zu verändern und auf diese Weise zu versuchen, einen Beitrag zu unseren Erkenntnissen von dem Wesen dieser Vorgänge zu gewinnen. Da die Wirkungsweise von Aenderungen des Ionenmilieus und des osmotischen Druckes auf eine ganze Reihe von Geweben, so besonders auf den peripheren Nerven, den Muskel und das Herz gut untersucht und weitgehend aufgeklärt ist, lag es nahe, nach Parallelen zu diesen Befunden am Rückenmark zu suchen. Als Beispiel aus dieser Gruppe wurden die Wirkungen von Kochsalzlösungen gewählt, über die in der vorliegenden Arbeit berichtet werden soll. Um deutliche Ergebnisse zu erzielen, konnten wir uns nicht auf die Anwendung isotonischer Kochsalzlösungen beschränken, sondern mußten hypertonische und hypotonische Lösungen einwirken lassen. Die Befunde dieser Arbeit werden daher zum Teil auf Aenderungen des osmotischen Druckes und zum Teil auf Einflüssen der Na- bzw. Cl-Ionen beruhen. Es soll der Versuch gemacht werden, diese beiden Wirkungsarten, soweit möglich, zu trennen. Im folgenden werden zunächst nach einer kurzen Schilderung der Methodik die wichtigsten Ergebnisse dargestellt. Im Anschluß daran soll versucht werden, die Befunde zu deuten und in Vergleich mit den Ergebnissen des bisherigen Schrifttums für unsere Vorstellung vom Wesen der einzelnen Vorgänge des Reflexes auszuwerten.

Methodik.

Die Versuche wurden an mittelgroßen Fröschen (Rana esculenta) ausgeführt. Die Tiere wurden nach Vorkühlung in der üblichen Weise spinal gemacht. Nach Entfernung der Haut und der Rückenmuskulatur wurde das Rückenmark durch Laminektomie freigelegt und die Dura abgezogen. Danach wurden Kopf, Bauchmuskulatur und Eingeweide entfernt, so daß das Präparat nur noch aus den Wirbelkörpern zur Stützung des Rückenmarks, den Beinen und dem Rückenmark bestand. Zur Vermeidung von Nachwirkungen der Operation wurde das Präparat

einige Stunden in Ringerlösung von etwa 1° gehängt. Die außerhalb der Lösung befindlichen Beine wurden dauernd feucht gehalten, die Lösung wurde mit Sauerstoff durchperlt. Zur Registrierung der Kontraktion und Abnahme des Aktionsstroms diente der musc. semitendinosus, der am Oberschenkel des einen Beines freipräpariert wurde. Die Reflexe wurden durch Reizung des N. ischiadicus der gleichen Seite ausgelöst. Außer dem Nerven und dem musc. semitendinosus wurden alle übrigen Muskeln und der Femur direkt oberhalb des Knies weggeschnitten, das andere Bein wurde ebenfalls entfernt. Alle Präparationen wurden unter eisgekühlter Ringerlösung vorgenommen.

Während des Versuchs lag das Rückenmark mit den stützenden Wirbelkörpern in einem Gefäß mit Korkwänden, bedeckt von Ringerlösung bzw. der jeweils benutzten Versuchslösung. Die Lösung hatte eine Temperatur von 3 bis 5° C und wurde mit Sauerstoff durchperlt. Das Beckenende des Präparates ging durch einen Einschnitt am Gefäß, der mit Hilfe eines Vaselinewachsgemisches abgedichtet wurde. Der Muskel und der Nerv befanden sich außerhalb des Gefäßes bei Zimmertemperatur.

Zur Reizung des Nerven wurde ein geeichtes Schlitteninduktorium benutzt. Die Unterbrechung des Primärkreises wurde bei der Anwendung von Einzelreizen und Doppelreizen durch Bedienung eines Quecksilberschlüssels vorgenommen. Zur Herstellung von rhythmischen Reizserien der Frequenz 0,5 bis 12 pro sec. diente ein Kontaktapparat nach Schriever. Durch Anbringung von zwei Kontakten an diesem Apparat und passende Einstellung der zeitlichen Reihenfolge ihrer Schließungen bzw. Oeffnungen konnten die Schließungsreize durch einen Nebenschluß im Sekundärkreis ausgeblendet werden. Bei der rhythmischen Reizung waren daher nur die Oeffnungsreize wirksam. Der Reiz wurde dem Nerven über unpolarisierbare Platin-Platinmohr-Tonelektroden zugeführt. Die Elektroden lagen möglichst distal an dem Nerven an, das Nervenstück proximal von der Reizstelle lief über ein geerdetes Platinblech. Durch dieses Platinblech und die Präparation des Nerven bis zum Beginn des Fußes konnte eine Ausbreitung von Stromschleifen bis zum zuführenden Nerven des Muskels oder zum Muskel selbst und damit eine direkte Reizung vermieden werden.

In einem Teil der Versuche wurden die reflektorischen Kontraktionen in isotonischer Anordnung auf einem Rußkymographion verzeichnet. Die Reize wurden unter der Kurve mit einem Reizzeichen aufgeschrieben. In einem anderen Teil wurde die Muskelkontraktion mit einem Torsionsmyographen nach Sherrington im Schattenbild optisch registriert. Gleichzeitig wurde der Muskelaktionsstrom mit dem Saitengalvanometer aufgenommen. Zur Ableitung des Aktionsstromes dienten unpolarisierbare Platin-Platinmohr-Elketroden nach Schütz. Die Empfindlichkeit des Saitengalvanometers wurde auf 1 mV = 15 mm eingestellt. Oberhalb und unterhalb von Aktionsstrom und Mechanogramm wurde die Zeit in $^1/_{100}$ Sek. durch eine Stimmgabel und der Reiz durch ein elektromagnetisches Signal aufgezeichnet.

Um einen Ueberblick über das Verhalten der wichtigsten Vorgänge im Reflexgeschehen zu bekommen, haben wir uns in den Reizversuchen an ein bestimmtes Schema gehalten. Zunächst wurde die Schwelle für einen Einzelreiz festgestellt. Dann wurde durch Anwendung von zwei eben unterschwelligen Reizen in kurzem zeitlichen Abstand die Summationsfähigkeit bei Doppelreizung geprüft. Durch Versuche mit Reizserien von je 10 Reizen in den Frequenzen 0,5; 1; 2; 4 und 8 in der Reizstärke des eben wirksamen Einzelreizes wurde eine Uebersicht über die Summationsfähigkeit bei rhythmischer Reizung und das Verhalten der sogen. Nacherregung gewonnen. Außerdem wurde in einzelnen Fällen die Serienreizung mit größeren Reizstärken wiederholt, damit das Vorhandensein einer Nacherregung dem Nachweis nicht entgehen konnte. Wir haben uns auf diese stichprobenartigen Prüfungen der Funktion des Präparates beschränkt, damit die Befunde bei zahlreichen Kontrollen während eines langdauernden Versuches nicht durch allzu häufige Reizungen beeinflußt werden konnten. Der Versuch wurde nicht eher begonnen, als bis erfahrungsgemäß die durch die Präparation gesetzte Schädigung keine Rolle mehr spielen konnte. In jedem Versuch wurde das Präparat zunächst in einer ersten Phase unter der Einwirkung von Ringerlösung untersucht. Daran schloß sich als zweite Phase die Einwirkung der Kochsalzlösung in den jeweils gewählten Konzentrationen an. In einer dritten Phase wurde das Präparat wieder in Ringerlösung gebracht, um zu prüfen, ob die gefundenen Erscheinungen reversibel wären. In einzelnen Versuchen wurde in einer weiteren Phase die NaCl-Wirkung wiederholt. Aus einer großen Reihe von in anderem Zusammenhang unternommenen Versuchen geht hervor, daß in der hier geschilderten Weise behandelte Präparate unter Ringerlösung und Sauerstoffzufuhr 3 bis 5 Stunden lang eine gute Konstanz der Erregbarkeit, der Summationsfähigkeit und des Reflexverlaufs aufweisen. Während der von uns angewandten Versuchsdauer von 2 bis 3 Stunden ist daher eine spontane Veränderung des Funktionszustandes auszuschließen. Die Versuche wurden in den Monaten April bis September ausgeführt. Die Befunde stützen sich insgesamt auf 96 Versuche.

Ergebnisse.

Um eine Uebersicht über die Wirkungen der verschiedenen Konzentrationen und die Wirkungsbedingungen im Einzelnen zu bekommen, sind in der Tabelle 1 die Ergebnisse zu den Konzentrationen der Kochsalzlösung in Beziehung gesetzt und nach Art und Grad der Wirkung, sowie der Einwirkungsdauer miteinander verglichen.

Die erste Spalte der Tabelle gibt die Versuchsnummern an. Die Versuche sind, wie aus den Zahlen in Spalte 2 hervorgeht, nach Konzentrationen der Kochsalzlösung angeordnet, und zwar sind zunächst Versuche mit Aqua dest., dann die Konzentrationen 0,01; 0,1; 0,6; 1,5; 3; 6; 10 und 18% aufgeführt. An mehreren Stellen der Tabelle erscheinen eine Reihe von Versuchsnummern in der ersten Spalte in einer Zeile, in solchen Fällen, wo bei der gleichen Konzentration und annähernd der glei-

chen Einwirkungszeit in verschiedenen Versuchen das gleiche Bild entstand. Wenn ein Versuch mehrere untereinander verschiedene NaCl-Wirkungen zeigte, ist er in der Tabelle mehrmals angeführt. In der dritten Spalte sind die Einwirkungszeiten in Minuten angegeben. Die freistehenden Zahlen bedeuten die Einwirkungszeit der NaCl-Lösung. Bei einigen Versuchen sind daneben noch weitere Zahlen in Klammern eingesetzt. In diesen Fällen trat die angeführte Wirkung nicht während der NaCl-Einwirkung auf, sondern erst in der folgenden Versuchsphase unter Ringerlösung. Die in Klammern gesetzte Zahl gibt dann die Einwirkungszeit der Ringerlösung in dieser Phase bis zum Eintritt der Erscheinungen an. In der dritten Spalte ist mit kurzem Schlagwort die Art der Wirkung angeführt, in der vierten Spalte der Grad der Wirkung und ihre Reversibilität. In der letzten Spalte sind allgemeine Bemerkungen über die Versuchsausführung enthalten. Besonders ist angemerkt, ob die NaCl-Wirkung in einem Versuch mehrfach untersucht wurde. Von der Tabelle sind solche Versuche ausgeschlossen worden, bei denen der Versuch nur teilweise durchgeführt wurde, um irgend eine Phase genauer zu analysieren, oder bei denen besondere Eingriffe zur Klärung von speziellen Fragen gemacht wurden.

Wie die Tabelle zeigt, können wir drei Wirkungsbilder unterscheiden, die Lähmung, die Uebererregbarkeit und spontane Kontraktionen bzw. Krämpfe. Bei allen *hypotonischen* Lösungen wird die *Lähmung* beobachtet, ihr Erscheinungsbild wird weiter unten im Einzelnen noch geschildert werden. Die notwendigen Einwirkungszeiten bis zur Ausprägung einer deutlichen Lähmung sind gewöhnlich sehr lang, sogar bei Anwendung von Aqua dest. braucht man ½ Stunde und mehr bis zu ihrem Einsetzen. Die Lähmung nach hypotonischen Lösungen ist fast immer gut reversibel. Auch bei den hohen Konzentrationen kann schließlich eine Lähmung auftreten. In den meisten Fällen werden aber vor diesem Endstadium die anderen in der Tabelle angegebenen Wirkungsbilder gefunden. Diese Verschlechterung des Funktionszustandes am Ende eines Versuches mit hypertonischen Lösungen dürfte wohl mehr auf einem allmählichen Absterben des Präparates beruhen. Die Lähmung ist daher im Gegensatz zu der unter hypotonischer Lösung meist nicht mehr reversibel.

Isotonische NaCl-Lösungen haben in der angewandten Versuchsanordnung keine Wirkung auf das Froschrückenmark. Man kann die Lösung über drei Stunden einwirken lassen, ohne daß sich an der Erregbarkeit des Rückenmarks und dem Gesamtcharakter des Reflexes irgend etwas ändert.

Die *hypertonischen* Lösungen bringen Bilder hervor, die der Wirkung der hypotonischen genau entgegengesetzt sind. Wir haben sie in der Tabelle schlagwortartig als Uebererregbarkeit und Krämpfe bezeichnet. Die *Uebererregbarkeit* ist an sehr charakteristischen Erscheinungen erkennbar, die weiter unten näher ge-

schildert werden. Sie kann schon durch 1,5% NaCl ausgelöst werden, tritt aber bei den höheren Konzentrationen wie 3, 6 und 10% noch häufiger auf. Oft wird sie nicht während des NaCl-Stadiums, sondern erst kurze Zeit nach Beginn der anschließenden Erholungsphase in Ringerlösung gesehen. Gewöhnlich verläuft dann der Versuch folgendermaßen. Im Beginn der NaCl-Einwirkung treten mehr oder weniger starke Krämpfe auf. Daraufhin wurde dann rasch die NaCl-Lösung abgesetzt und auf das Rückenmark Ringerlösung gebracht. In der Ringerlösung wird zunächst eine gewisse Funktionsherabsetzung, die wohl auf Ermüdung durch die Krämpfe zurückzuführen ist, beobachtet. Nach 20 bis 40 Minuten wird dagegen das Bild der Uebererregbarkeit immer deutlicher. Im Laufe der Zeit gehen die Erscheinungen der Uebererregbarkeit bei genügend lange durchgeführten Versuchen allmählich wieder zurück. Man kann das, wie es in der Tabelle geschehen ist, als Reversibilität auffassen. Es könnte aber auch als allmähliches Absterben des Präparates infolge der starken Einwirkung gedeutet werden.

Das zweite sehr charakteristische Erscheinungsbild der NaCl-Wirkung bei höheren Dosen sind die *Krämpfe*. Sie können gelegentlich bereits unter 1,5 und 3% auftreten. Doch sind dazu außerordentlich lange Einwirkungszeiten notwendig. Bei 6% und ganz besonders bei 10% NaCl werden diese Krämpfe fast immer ausgelöst. Sie setzen oft schon sehr kurze Zeit nach Einbringen der NaCl-Lösung ein und sind gewöhnlich sehr stark.

Wie in der letzten Spalte angegeben ist, ist es in einer Reihe von Fällen gelungen, diese Erscheinungsbilder am gleichen Präparat noch ein zweitesmal hervorzurufen. Es läßt sich weiter aus der Tabelle ablesen, daß Krampfauslösung und Uebererregbarkeit einen gewissen Zusammenhang haben. Beide Wirkungen treten häufig gemeinsam auf. Im Laufe einer längeren Einwirkung dieser konzentrierten NaCl-Lösungen lassen die Krämpfe nach und hören schließlich völlig auf. In der anschließenden Erholungsphase in Ringerlösung läßt sich die normale Funktion des Rückenmarks mehr oder weniger wieder herstellen oder es tritt in der oben geschilderten Weise das Bild der Uebererregbarkeit oder der Lähmung im Endstadium auf.

Es sei kurz hervorgehoben, daß man nicht in allen Versuchen mit den in der Tabelle angegebenen Konzentrationen Wirkungen erreichen kann, auch werden einzelne Abweichungen von den Versuchsresulaten gelegentlich beobachtet. Es ist bei der großen Variabilität der Funktionen des Rückenmarks, bei den Einflüssen, die die Jahreszeit, der Ernährungs- und Allgemeinzustand der Frösche sowie die Güte der Präparation haben, verständlich, daß die Ergebnisse nicht vollkommen gleichmäßig und für jede NaCl-Konzentration in jedem Fall sicher reproduzierbar sein können. Die Tabelle hat aber gezeigt, daß sich in sehr großen Versuchsreihen, wie

wir sie durchführten, eine klare Abhängigkeit der verschiedenen Wirkungsbilder von den NaCl-Konzentrationen und den Einwirkungszeiten nachweisen läßt.

Wir haben uns die Frage vorgelegt, ob die bei den höheren NaCl-Konzentrationen beobachteten Wirkungen auf den Einfluß der Hypertonie zurückzuführen sind, oder ob es sich um spezifische NaCl-Wirkungen handelt. Zu diesem Zweck wurden eine Reihe von Versuchen mit stark hypertonischen Lösungen möglichst indifferenter Substanzen, und zwar mit dreifach molaren Lösungen von Traubenzucker, Rohrzucker und Harnstoff unternommen. Wie der letzte Abschnitt der Tabelle zeigt, kann auch mit diesen Lösungen, jedenfalls mit Harnstoff und Rohrzucker das Bild der Uebererregbarkeit hervorgerufen werden. Krämpfe wurden durch diese Substanzen nicht ausgelöst. In den übrigen Fällen ist lediglich die Lähmung, die ja auch durch hypertonische NaCl-Lösungen erzielt werden kann, beobachtet worden. Nach diesen Versuchen sind also Uebererregbarkeit und Lähmung mehr osmotische Wirkungen der hypertonischen Lösungen, während das Auftreten von Krämpfen anscheinend an das NaCl gebunden ist.

Durch die stichprobenartige Prüfung der verschiedenen Eigenschaften und der Erregbarkeit des Rückenmarks und durch die Vergleichung des Reflexverlaufs an den Kontraktionskurven und am Aktionstrom war es uns möglich, die drei Wirkungsbilder im Einzelnen näher zu analysieren. In einem typischen *Lähmungsversuch* findet man im ersten Stadium unter Ringerlösung das normale Verhalten des Reflexes, eine niedrige Schwelle für den Einzelreiz, Summationsfähigkeit für zwei unterschwellige Reize, starke Summationsfähigkeit für Serienreiz von der Stärke des Schwellenreizes für den Einzelreiz. Ausgeprägte Summation des Serienreizes ist meist schon bei der Frequenz 2/sec vorhanden und wird bei den höheren Frequenzen 4 und 8 immer stärker. In diesem Stadium werden bei rhythmischer Reizung deutliche Nacherregungen gefunden. Auch die Nacherregungen sind meist von der Reizfrequenz 2/sec an nachweisbar und werden bei den höheren Frequenzen noch stärker. Im Lähmungsstadium sinkt die Schwelle für den Einzelreiz in typischen Fällen sehr rasch ab. Summationsfähigkeit für zwei unterschwellige Reize ist kaum noch nachweisbar. Auch für das Verhalten bei rhtyhmischer Reizung ist das Nachlassen der Summationsfähigkeit charakteristisch. Es entstehen meist nur noch Folgen von einzelnen kleinen Zuckungen bei den niederen Reizfrequenzen. Eine ansteigende Kurve mit Summation wird nur bei den hohen Frequenzen beobachtet. Dieser Anstieg dürfte aber auf der Summation der Kontraktionen des Muskels selbst beruhen, denn bei der Reizung des motorischen Nerven bzw. Muskels in der gleichen Frequenz findet man dieselbe Kurve. Besonders charakteristisch ist außerdem das Fehlen der Nacherregung auch bei stark überschwelliger rhythmischer Reizung. Mit wachsender Lähmung werden dann

die reflektorischen Kontraktionen immer kleiner und es setzt eine auffallend rasche Ermüdbarkeit ein, die sich im Ausbleiben der Beantwortung von einzelnen oder mehreren Reizen in einer Serie äußert. Diese starke Ermüdbarkeit ist im ausgeprägten Lähmungsstadium sogar bei niederen Frequenzen und kurzen Reizserien bereits nachweisbar. Bei genügend langer Einwirkungsdauer wird die Lähmung schließlich vollständig. Auch mit den größten Reizstärken, die bei unserer Schaltung mit Sicherheit sämtliche Nervenfasern erregen müssen, ist kein Reflex mehr auslösbar. In der Erholungsphase werden die geschilderten Erscheinungen meist mehr oder weniger rückgängig gemacht. Die Schwelle sinkt wieder, besonders aber läßt sich meist eine klare Summationsfähigkeit und eine Nacherregung wieder nachweisen.

Es war denkbar, daß die geschilderte Lähmung nicht durch Einflüssig von dem Reflexzentrum, sondern durch ein Erlöschen der Erregbarkeit oder der Leitfähigkeit der Nervenfasern unter der Wirkung der stark hypertonischen Lösung zustande kommen könnte. Zur Ueberprüfung dieser Möglichkeit haben wir in einer ganzen Reihe von Fällen den Ischiadicus unmittelbar nach seinen Austritt aus dem Wirbelkanal durchschnitten, nachdem kurz vorher bei reflektorischer Reizung eine vollständige Lähmung nachgewiesen worden war. Wenn man nach der Durchschneidung den motorischen Nerven auf die Elektrode bringt und reizt, so zeigt der Nerv gute Erregbarkeit und volle Leitfähigkeit, obwohl er mit seinem gereizten Ende der Einwirkung der hypertonischen Lösung ausgesetzt war. Der gleiche Kontrollversuch wurde im Lähmungsstadium unter hypotonischer Lösung ausgeführt. Auf den motorischen Nerven hat demnach die hypertonische bzw. hypotonische Lösung bei der in unseren Versuchen angewandten Einwirkungsdauer keine vollständig lähmende Wirkung, und es ist wohl nicht anzunehmen, daß eine solche Wirkung am sensiblen Nerven unter den gleichen Bedingungen möglich ist. Wir halten daher die beschriebenen Erscheinungen der Lähmung für vornehmlich zentral bedingt, also für eine Lähmung der Ganglienzellen des Reflexzentrums.

Zur näheren Charakterisierung des Zustandes der *Uebererregbarkeit* sei der Verlauf eines typischen Versuches kurz geschildert. Im Beginn des Versuches war das Präparat durch Einzelreiz gut erregbar. Zwei unterschwellige Reize wurden sicher summiert. Bei Serienreiz mit der Schwellenreizstärke für den Einzelreiz tritt bei Frequenz 1 und 2 noch keine deutliche Summation ein, ebenso fehlt die Nacherregung. Bei Frequenz 4 und 8 dagegen sind Summation und Nacherregung deutlich (s. Abb. 1). Unter 6% NaCl entstanden zunächst unmittelbar nach dem Eingießen starke Krämpfe, die allmählich wieder abklangen. Schon während der Krämpfe wurde das Präparat wieder in Ringerlösung gebracht. In dieser Lösung machte es zunächst ein kurzes Stadium der Lähmung bzw. Erschöpfung durch die Krämpfe durch. Stärkste Serienreize wurden ganz schwach beantwortet. Die Summationsfähigkeit ist erloschen.

Etwa zwanzig Minuten später setzen schon deutliche Zeichen der Uebererregbarkeit ein. Eine halbe Stunde später ist der Höhepunkt dieser Uebererregbarkeit erreicht. Die Kurven der Abbildungen 2, 3 und 4 geben Beispiele aus dieser Versuchsphase wieder. Die Schwelle für Einzelreiz ist etwa die gleiche wie zu Beginn des Versuchs. Zwei unterschwellige Reize werden, wie die Abb. 4 zeigt, im Vergleich zu dem Versuch mit zwei unterschwelligen Reizen im Beginn (s. Abb. 4a) ganz außerordentlich stark summiert und bringen eine sehr kräftige Nacherregung hervor. Die Abb. 2 und 3 zeigen in diesem gleichen Stadium den Erfolg von Serienreizen. Hier wird zunächst die außerordentliche Erhöhung der Summationsfähigkeit deutlich. Serienreize von der Frequenz 0,5/sec und 1 zeigen bereits außerordentlich starke Summation, während im Beginn des Versuchs erst durch die Frequenz 4 Summation hervorgerufen werden konnte. Auch der ganze Charakter der Kurve ist gegenüber dem Ausgangszustand außerordentlich verändert. Ebenso wie bei der Doppelreizung mit zwei unterschwelligen Reizen kommt auch hier nach jedem Reiz eine sehr ausgeprägte Nacherregung, die mit jedem Reiz stärker wird, deutlich zum Ausdruck. Die Serienreizversuche lösen in diesem Stadium bei allen untersuchten Frequenzen überdies eine Nacherregung nach Abschluß der gesamten Reizserie aus, während im Beginn des Versuches Nacherregungen nur bei Frequenz 4 und 8 beobachtet wurden. Im Anschluß an diese Versuchsphase wurde das Präparat zum zweiten Male in 6%ige NaCl-Lösung gebracht. Durch NaCl wurden wieder Krämpfe ausgelöst. Auch während dieses zweiten Krampfstadiums ist, wie Abb. 5 zeigt, der Zustand der Uebererregbarkeit gleichzeitig vorhanden.

In den zahlreichen anderen Versuchen fanden wir grundsätzlich dasselbe Bild. Besonders charakteristisch ist, daß häufig die geschilderte Verstärkung der Nacherregung nicht nur bei Doppelreizen und bei Serienreiz auftritt, sondern sich schon in der Entstehung besonders starker Nacherregungen nach Einzelreiz von Schwellenreizstärke oder geringer Ueberschwelligkeit äußert. Die Abb. 6 gibt ein Beispiel dafür. Unter normalen Bedingungen werden derartige Nacherregungen nach schwellennahem Einzelreiz und Doppelreiz mit zwei unterschwelligen Reizen niemals beobachtet. Außerdem ist immer wieder die Heraufsetzung der Summationsfähigkeit für die niederen Frequenzen und die Verlängerung der Nacherregung deutlich. So wurde z. B. im Versuch 46 Summationsfähigkeit zu Beginn erst bei Serienreizung mit der Frequenz 2 gefunden, im Stadium der Uebererregbarkeit schon bei der Frequenz 0,5. Die Nacherregung war zu Anfang des Versuches bei der Frequenz 1 überhaupt nicht vorhanden. Auf dem Höhepunkt der Uebererregbarkeit betrug sie 9 Sekunden. Für die Frequenz 2 wurde die Dauer der Nacherregung von 2 auf 9 bis 10 Sekunden, für die Frequenz 4 und 8 etwa im gleichen Verhältnis verlängert. Auch in den anderen Versuchen wurde meist eine Verlängerung der Nacherregung auf das 3—4fache ermittelt.

Ganz das gleiche Bild wird bei der Uebererregbarkeit unter der Wirkung der anderen untersuchten hypertonischen Lösungen gefunden. Die Kurven der Abb. 8 geben ein Beispiel dafür bei Anwendung einer Lösung von dreifach molarem Harnstoff. Im Ausgangsstadium wird durch Frequenz 1 weder Summation noch Nacherregung hervorgerufen. Bei Frequenz 2 und 4 wird eine erhebliche Summation und deutliche Nacherregung beobachtet (Abb. 7). Während der Uebererregbarkeit werden nun auch die Reize der Frequenz 1 stark summiert. Bei allen Frequenzen entstehen Nacherregungen ungewöhnlich langer Dauer, und zwar ist die Dauer der Nacherregung für die Frequenz 1 von 0 auf 8 Sekunden, für die Frequenz 2 von 5 auf 8 Sekunden, für die Frequenz 4 von 4 auf über 13 und für die Frequenz 8 von 5 auf 22 Sekunden verlängert.

Die Versuche mit optischer Registrierung von Aktionsstrom und Mechanogramm vervollständigen und bestätigen dieses aus den Rußkurven abgelesene Erscheinungsbild der Uebererregbarkeit. Die Abb. 11 gibt ein Beispiel für eine Nacherregung nach einem eben überschwelligen Einzelreiz. Die eigentliche Reflexzuckung ist schon keine einfache Erregung, sondern besteht aus einem Hauptaktionsstrom und einer Reihe von Sekundäraktionsströmen. Danach tritt eine Pause von etwa 0,4 Sekunden ein und dann beginnt die Nacherregung. Sie dauert im ganzen etwa 2—3 Sekunden und besteht aus einer langsam ansteigenden und allmählich wieder abfallenden Kontraktion in unregelmäßigen Buckeln. Im Aktionsstrombild sieht man zu Beginn der Nacherregung mehr vereinzelte Ströme von verschiedener Größe, unterschiedlicher Form und wechselndem Abstand voneinander. Im Maximum der Kontraktion tritt eine unregelmäßige Serie großer und frequenter Aktionsströme auf, im Abfall werden diese Aktionsströme wieder seltener und kleiner. Bei Anwendung von Reizserien werden ganz entsprechende Bilder gefunden. Zu Beginn des Versuches wurden unter Ringerlösung bei langsamen Frequenzen und der Schwellenreizstärke des Einzelreizes erst nach dem vierten bis fünften Reiz die sogen. Sekundäraktionsströme, die der Nacherregung entsprechen, gefunden. Im Stadium der Uebererregbarkeit treten diese Sekundäraktionsströme dagegen bei der gleichen Reizfrequenz und der gleichen relativen Reizstärke schon nach dem ersten und zweiten Reiz auf und waren überhaupt im Verlaufe der Reizserie, namentlich bei den langsamen Frequenzen sehr viel stärker und frequenter als im Ausgangsstadium des Versuches. Qualitativ ist also das Aktionsstrombild bei der Uebererregbarkeit nicht verschieden von dem normalen. Es unterscheidet sich nur in der leichteren Auslösbarkeit und in den viel stärkeren Ausmaßen von Sekundäraktionsströmen bzw. Nacherregungen. Aus den geschilderten Beispielen aus unseren Versuchen mit Rußregistrierung und mit optischer Registrierung geht hervor, daß die Uebererregbarkeit wohl hauptsächlich auf dieser Verstärkung der Bereitschaft zu Nacherregungen beruht. Die zweite Eigentümlichkeit der Uebererregbarkeit, die Erhöhung der Summationsfähigkeit,

besonders für niederfrequente Reize, hängt wohl mit dieser Verstärkung der Sekundärerregungen und der Nacherregungen zusammen.

Die auffallendste Erscheinung unter der Wirkung der hypertonischen NaCl-Lösung war das Auftreten von Krämpfen. Die Bedingungen dafür sind oben geschildert worden. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die Krämpfe bei den höheren NaCl-Konzentrationen fast unmittelbar nach dem Aufbringen der Lösung einsetzten. In der Rußkurve erscheinen die Krämpfe als unregelmäßiger Tetanus, der allmählich ansteigt, in einzelnen Versuchen bis zu außerordentlich hohen, maximalen Kontraktionen. Dann fällt die Kontraktion allmählich mehr und mehr ab. Die Gesamtdauer der Krämpfe ist von Fall zu Fall recht verschieden. Gut ausgeprägte Krämpfe können 6—19 Minuten lang dauern. Im Einzelnen kann man aus den Rußkurven nicht viel über die Natur dieser Krampfkontraktionen aussagen, doch ist immerhin häufiger ein Aufbau aus annähernd rhythmischen Kontraktionen zu erkennen. Eine klare Analyse des Krampfvorganges ist den optischen Kurven bei Verzeichnung des Aktionsstromes zu entnehmen. Zu Beginn der Krämpfe sind die Aktionsströme meist in Form und Frequenz unregelmäßig. Wenn die Krämpfe maximal werden, oft aber auch schon vorher wird das Aktionsstrombild ganz regelmäßig. Es besteht, wie Abb. 12 zeigt, meistens aus einfachen diphasischen Aktionsströmen, die über lange Strecken in ganz gleichmäßigen Abständen aufeinander folgen. In den Zacken des Mechanogramms prägt sich der gleiche Rhythmus aus. An Stelle der einfachen diphasischen Aktionsströme können gelegentlich kleine Gruppen von zwei bis drei aufeinandergesetzten Zacken treten, doch bleiben auch dann die gleichmäßigen Abstände gewahrt. Im Abfall der Krämpfe bleiben diese Aktionsströme meist noch länger rhythmisch, doch können auch dann wieder unregelmäßigere Bilder auftreten, ähnlich wie im Anfang. Der Abstand der rhythmischen Aktionsströme voneinander betrug in unseren Kurven ^{4}—$^7/_{100}$/sec. Gelegentlich ist diese rhythmische Aktion im Aktionsstrombild nicht dauernd vorhanden. Es werden vielmehr Gruppen von 4 bis 5 Aktionsströmen in regelmäßigen Abständen gefunden. Danach entsteht eine kleine Pause und dann folgt eine ähnliche Gruppe rhythmischer Ströme. Das Mechanogramm gibt in solchen Fällen größere Kontraktionen, die mehr oder weniger periodisch wiederkehren.

Wir haben untersucht, ob das Rückenmark während dieser Krämpfe vom Nerven aus erregbar ist. Es ergab sich, daß im Anstieg und im Abfall der Krämpfe reflektorische Reize beantwortet werden. Im Maximum der Krämpfe bleiben dagegen auch stärkste Reize und Reizserien unbeantwortet. In solchen Fällen, in denen die Krämpfe nur schwächer ausgeprägt waren und überhaupt nicht maximal wurden, war eine reflektorische Reizung während des gesamten Verlaufs der Krämpfe möglich. Im Aktionsstrombild sieht man, wenn ein Reiz im Verlauf von Krämpfen wirksam wird, als Reizerfolg nach der gewöhnlichen Latenzzeit einen großen diphasi-

schen Aktionsstrom. Die rhythmischen Aktionsströme des Krampfes sind nach dieser reflektorischen Erregung längere Zeit völlig unterdrückt und setzen dann im gleichen Rhythmus wie vorher wieder ein. Die Abb. 13, 14 bringen Bilder von Reizungen während eines Krampfstadiums. Bei Abb. 13 waren die Krämpfe weniger stark. Ein Reiz, der in eine Gruppe schwacher Krampfaktionsströme einfällt, ist wirksam; nach dem Reflexaktionsstrom wird die geschilderte Krampfpause deutlich. Der nächste Reiz trifft auf etwas stärkere Krämpfe und ist bereits unbeantwortet. In den Kurven Abb. 14 sind die Krämpfe maximal. Die dazwischengesetzten Reize sind sämtlich unbeantwortet und haben überhaupt keinen Einfluß auf das Aktionsstrombild.

Es ist schon lange bekannt, daß man durch NaCl-Lösungen am Nerven Erregungsserien auslösen kann. Es lag daher nahe zu fragen, ob bei den hier geschilderten Krämpfen eine solche Reizung des motorischen oder des sensiblen Nerven oder der Nervenfasern innerhalb des Rückenmarks vorliegt, oder ob die Krampfwirkung an den Ganglienzellen angreift. Um einen Ueberblick über diese Fragen zu bekommen, haben wir in einer Reihe von Versuchen den sensiblen Nerven in 10%ige NaCl-Lösung eingelegt, während das Rückenmark mit Ringerlösung bedeckt blieb. Auch dann, wenn man diese NaCl-Lösungen eine halbe bis eine Stunde einwirken läßt, werden dadurch durch Reizung des sensiblen Nerven keine reflektorischen Kontraktionen ausgelöst, obwohl durch elektrische Reizung desselben Nerven nachgewiesen wurde, daß das Rückenmark während der ganzen Versuchsdauer eine hohe Erregbarkeit behielt. Auch mit kleineren Konzentrationen der NaCl-Lösungen von noch längeren Einwirkungszeiten können vom sensiblen Nerven aus keine reflektorischen Kontraktionen hervorgerufen werden, sogar das Einbetten des Nerven in NaCl-Substanz blieb wirkungslos. Bei Einlegen des motorischen Nerven in NaCl-Lösungen von den benutzten Konzentrationen wurden ebenfalls innerhalb einer Einwirkungszeit von einer halben Stunde keine Reizerfolge gesehen. Erst durch Aufbringen von NaCl in Substanz auf den Nerven kann man eine Kontraktion auslösen. Die Abb. 9 zeigt einen solchen Versuch, bei ↓ wird der Nerv durchschnitten, um sicher zu gehen, daß die Kontraktionen nicht etwa durch NaCl am Muskel selbst entstanden sein könnten, sondern auf der Reizung des Nerven beruhen. Daß eine Reizung des motorischen Nerven durch NaCl nicht die Ursache der Krämpfe sein kann, wird weiter durch folgenden Versuch bewiesen. In Abb. 10 wurden durch Aufbringen von 10% NaCl auf das Rückenmark Krämpfe ausgelöst. Die Krämpfe wurden verzeichnet bis sie maximal wurden und dann der Ischiadicus an seinem Austritt aus der Wirbelsäule durchschnitten. Wie die Abb. 10 zeigt, sind die Krampfkontraktionen nach diesem Schnitt sofort erloschen, obwohl der motorische Nerv nach wie vor eine Strecke weit in der NaCl-Lösung liegen bleibt. Wir können also nach diesen Versuchen sagen, daß die Krämpfe sicher nicht durch eine Reizung des sensiblen oder des

motorischen Nerven entstehen. Ob eine Reizung der Nervenfasern innerhalb des Rückenmarks eine Rolle spielt, läßt sich nicht klar entscheiden. Wir möchten aber glauben, daß es unwahrscheinlich ist, daß die Fasern des Rückenmarks eine erheblich größere Empfindlichkeit gegen die verwendeten NaCl-Konzentrationen haben sollen, als die Fasern des sensiblen und motorischen Nerven. Außerdem wäre die Beobachtung der völlig *synchronen* rhythmischen Entladungen im Maximum des Krampfes unverständlich, wenn man ihre Entstehung durch Reizung der Nervenfasern im Rückenmark annehmen wollte. Sicherlich haben auch die Fasern im Rückenmark eine verschiedene Erregbarkeit. Sie werden daher nicht gleichzeitig gereizt werden und daher auch keine synchrone Entladung der Ganglienzellen hervorrufen können. Wir glauben daher, die Erscheinung der Krämpfe auf eine NaCl-Reizung der Ganglienzellen beziehen zu dürfen.

Besprechung der Ergebnisse.

Nach der Schilderung unserer Befunde sei ein kurzer Vergleich mit den Ergebnissen des bisherigen Schrifttums und eine Eingliederung der Beobachtungen in Zusammenhänge der allgemeinen Physiologie angeschlossen.

Am Rückenmark sind Versuche über die Wirkung hypotonischer und hypertonischer NaCl-Lösungen bisher nur von Unger (1) unternommen worden. Unger (1) untersuchte an einem Präparat des Froschrückenmarks nach Winterstein den Einfluß von NaCl-Lösungen auf den Stoffwechsel und die Erregbarkeit des Zentralnervensystems. Er fand bei hypotonischen Lösungen (0,01—0,05% NaCl) eine Herabsetzung bzw. ein Erlöschen der Erregbarkeit des Rückenmarks bei reflektorischer Reizung, die Lähmung war reversibel. Der O_2-Verbrauch des Rückenmarks änderte sich durch die Einwirkung der hypotonischen Lösung nicht. Hypertonische Lösungen rufen in seinen Versuchen bei Anwendung von NaCl-Konzentrationen von 1—2% Vermehrung der Reflexerregbarkeit und spontane Bewegungen und gleichzeitig eine Steigerung des O_2-Verbrauchs des Rückenmarks hervor, bei Dosen über 2% wurde eine reversible Lähmung beobachtet. Die Ergebnisse Ungers (1) stimmen gut mit unseren Befunden überein. Unger (1) stellte die Lähmung, die Uebererregbarkeit und spontane Bewegungen durch Kneifen der Haut und Beobachtung der Reaktion des ganzen Beines fest, eine nähere Analyse war in seinen Versuchen nicht beabsichtigt. Der Unterschied in der wirksamen Konzentration bei seinen Versuchen gegenüber unseren Befunden ist wohl auf das leichtere Eindringen der Lösungen bei dem allseitig freigelegten Rückenmark des Winterstein-Präparates und die größere Empfindlichkeit dieses Präparates zu beziehen.

Ebbecke (2) injizierte hypertonische NaCl-Lösungen interzerebral und fand beim Frosch bei Anwendung von 2—10% Lösungen und Beobachtung des intakten Tieres rhythmische Armbewe-

gungen und Streckkrämpfe mit einem Bilde, das dem bei Strichninkrämpfen ähnelte. Ebbecke (2) konnte das gleiche Bild durch Injektion von Ringerlösung, die durch Eindampfen konzentriert war, erzeugen. Er nimmt daher an, daß die Erscheinungen als osmotische Reizung aufzufassen sind. Wir glauben auf Grund unserer Versuche mit hypertonischen Harnstoff- bzw. Zuckerlösungen, daß außer dem osmotischen Druck noch andere Faktoren bei der NaCl-Wirkung beteiligt sind. Diese Auffassung wird u. E. durch Versuche, die außerhalb des Rahmens dieser Arbeit mit einem anderen Rückenmarkspräparat angestellt wurden, noch wahrscheinlicher. Wenn man nämlich durch Anlegen von Schnittflächen oberhalb und unterhalb des untersuchten Reflexzentrums das Eindringen der NaCl-Lösung erleichtert, so kann man schon mit annähernd isotonischen NaCl-Lösungen (1,0%) die beschriebenen Krämpfe hervorrufen.

An zahlreichen anderen Geweben sind unter der Einwirkung von NaCl-Lösungen Befunde erhoben worden, die für die Deutung unserer Ergebnisse aufschlußreich sind. Am besten untersucht sind die Verhältnisse am quergestreiften Muskel und am peripheren Nerven. Am Muskel fand zuerst Hering (3) spontane Zuckungen in Kochsalzlösung. Biedermann (4) untersuchte diese Erscheinung näher und beschrieb unter 0,6% NaCl bzw. unter einer Lösung von 0,5% NaCl, 0,2% Na_2HPO_4 und 0,04% Na_2CO_3 Zuckungsserien, die von mehreren Herden ausgingen und bei Beobachtung der Tätigkeit eines einzelnen Herdes einigermaßen regelmäßige Zeitabstände zwischen den Kontraktionen zeigten. Ringer (5) bestätigte die Befunde von Biedermann und erbrachte darüber hinaus den Nachweis, daß Kalium die Erzeugung der spontanen Kontraktionen vermehren kann, während Calciumzusatz diese rhythmischen Zuckungen völlig aufhebt. Samojloff (6) und später Mines (7) konnten erstmalig diese rhythmischen Zuckungen des Muskels unter NaCl registrieren und die Frequenz und die Regelmäßigkeit der Rhythmen überprüfen. Mines (7) machte die Beobachtung, daß konstanter Strom, der beim normalen Skelettmuskel durch Akkommodation rasch unwirksam wird, am Muskel unter NaCl eine Serie von rhytmhmischen Kontraktionen während der ganzen Dauer seiner Einschaltung hervorruft. Weiter machte er die wichtige Feststellung, daß unter NaCl die Erregbarkeit des Muskels für konstanten Strom stärker ansteigt als für Induktionsschläge und daß bei Aufnahme der Reizzeitspannungskurve mit rechteckigen Stromstößen unter NaCl die Wirksamkeit langdauernder Reize sehr viel mehr erhöht wurde, als die der Reize kurzer Zeitdauer. Alle diese Erscheinungen konnten durch Ca-Zusatz aufgehoben werden. Locke (8) hatte schon früher das Verhalten des Muskels unter NaCl bei elektrischer Reizung geprüft und eine Steigerung der Erregbarkeit und tetanisierte Zuckungen bei starken Einzelreizen aufgezeigt. Adrian und Gelfan (9) untersuchten die Aktionsströme der spontanen Kontraktionen des Muskels unter NaCl mit modernerer Methodik. Sie fanden bei Ableitung von einzelnen Muskel-

fasern rhythmische Entladungen. Aus Versuchen über die Wirkung einer Verletzung oder einer Dehnung des Muskels auf diese Aktionsströme schließen sie, daß die Entstehung einer Depolarisation und damit eines konstanten Stroms der eigentliche Reiz für die rhythmischen Erregungen ist. Es gelang ihnen durch Aufbringen von Ca-fällenden Lösungen an der Ableitungsstelle eine lokale Depolarisation zu setzen und den Depolarisationsstrom und seine Reizwirkung am Aktionsstrombild nachzuweisen. Nach Adrian und Gelfan (9) wirkt die NaCl-Lösung durch Ca-Entzug. Dadurch entsteht eine Verlangsamung der Adaptation bzw. Akkommodation und durch Ungleichmäßigkeiten der Wirkung an irgendwelchen Stellen des Muskels Depolarisation. Die dadurch hervorgerufenen örtlichen Potentialdifferenzen liefern Reizströme, die infolge der Veränderung der Akkommodation wirksam werden können.

Die spontane Tätigkeit des Muskels unter NaCl ist oft mit der Funktion der Automatiezentren des Herzens verglichen worden. Goldenberg und Rothberger (10) machten am isolierten Purkinjefaden vom Säugetierherzen eine Reihe Beobachtungen, die als Hinweise für die Möglichkeit eines derartigen Vergleichs gelten können, so z. B. die Herabsetzung der Automatie durch Ca-Zusatz, die Wirkung von Dehnung, konstantem Strom usw.

Am peripheren Nerven sind unter dem Einfluß isotonischer NaCl-Lösungen bzw. unter Ca-Entzug ganz ähnliche Erfahrungen gemacht worden wie am Skelettmuskel. Außer älteren Untersuchungen von Biedermann (11), v. Frey (12), Woronzow (13) u. a. sind derartige Befunde besonders von Hill und Mitarbeitern (Hill (14). Solandt (15), Katz (16), Hill, Katz und Solandt (17) und von Schriever und Cebulla (18) beschrieben worden. Auch am Nerven zeigte sich unter NaCl- bzw. Ca-Entzug eine Neigung zu spontanen Erregungen bzw. wiederholten Entladungen nach einem Reiz und eine Veränderung der elektrischen Erregbarkeit im Sinne einer Verlangsamung des sogen. Akkommodationsvorganges. Am Nerven konnte überdies gezeigt werden, daß diese Erscheinungen auch durch eine Reihe weiterer Einflüsse auf den physikalischen Zustand des Gewebes, durch Wasserentzug, Kaliumzusatz, niedere Temperatur usw. hervorgerufen werden können.

Es erschien uns wichtig, an Hand der besprochenen Beobachtungen aus dem Schrifttum die Aehnlichkeit zwischen unseren Befunden am Rückenmark unter hypertonischer NaCl-Lösung und den Erscheinungen an zahlreichen anderen Geweben zu zeigen. Man darf daher vielleicht vermuten, daß bei der Entstehung der rhythmischen Entladungen im Krampfstadium unter NaCl ähnliche Vorgänge eine Rolle spielen wie z. B. beim Skelettmuskel, also eine Veränderung des physikalisch-chemischen Zustandes an maßgebenden Stellen der Ganglienzelle, die zu einer Verlangsamung der Aktivation führt, und die Entstehung eines Dauerreizes elektrischer Art. Diese Vermutung gewinnt weiteres In-

teresse durch die Beobachtung, daß die Frequenz der rhythmischen Entladungen im NaCl-Krampf genau die gleiche ist wie die der Aktionsströme der sogen. Nacherregung unter normalen Bedingungen an einem Präparat mit Vereinfachung der Reflexbögen und Einschränkung der Ganglienzellzahl (L u e k e n) (19). Zur Deutung unserer Befunde bei der Analyse der Uebererregbarkeit können die geschilderten Beobachtungen an anderen Geweben u. E. ebenfalls herangezogen werden. Vermehrung der Summationsfähigkeit und Verstärkung der Nacherregung traten bei diesem Zustandsbild immer zusammen auf. Die Vermehrung der Summationsfähigkeit könnte dabei unmittelbar eine Folge der verstärkten Nacherregung sein. Es wäre aber auch möglich, daß beide Vorgänge durch die Veränderung des physikalisch-chemischen Zustandes der Struktur der Ganglienzelle verstärkt werden, die sich an einem direkt reizbaren Gewebe wie Nerv und Muskel in einer Verlangsamung der sogen. Akkommodation äußert. Daß die entgegengesetzte Einwirkung, z. B. Wasserzufuhr durch hypotonische Lösungen, Summation und Nacherregung in unseren Versuchen gemeinsam herabsetzt bzw. aufhebt, ist u. E. ein weiterer Hinweis für diese Vermutung. Es darf nach diesen Vorstellungen vielleicht daran gedacht werden, daß auch bei der Entstehung der Summationsfähigkeit und der Nacherregung beim normalen Rückenmark dieser physikalisch-chemische Zustand der Strukturen, der durch die Beobachtung der verlangsamten Akkommodation umschrieben werden kann, maßgebend beteiligt ist.

Das Bild der Lähmung bei der Einwirkung hypotonischer Lösungen ist wohl als unspezifische Wirkung auf den Wassergehalt der Zellen aufzufassen. Es sei nochmals betont, daß auch bei der Lähmung Summation und Nacherregung ganz parallel verändert werden, und daß Reflexerregbarkeit der Ganglienzellen ohne jede Summation beobachtet werden kann. Der Uebergang eines Impulses vom afferenten Nerven auf die Ganglienzelle ist — jedenfalls unter diesen Bedingungen — nicht unbedingt an den Vorgang der Summation geknüpft. Interessant ist dabei, daß nach U n g e r s Versuchen bei dieser Lähmung keinerlei Aenderung des Gaswechsels des Rückenmarks nachweisbar war. Unsere Befunde zeigen, welch große Bedeutung der physikalisch-chemische Zustand der Ganglienzelle für wichtige Vorgänge im Reflexgeschehen hat. Eine ins Einzelne gehende Deutung derartiger Versuche darf u. E. nur mit großer Vorsicht versucht werden, doch glauben wir, einen kleinen Beitrag zum Verständnis dieser Vorgänge gewonnen zu haben.

Zusammenfassung.

Untersucht wurde die Einwirkung hypo- und hypertonischer NaCl-Lösungen (Aqua dest., 0,01%—10% NaCl) auf das isolierte Froschrückenmark. Prüfung von Einzelreiz, Summationsfähigkeit und Nacherregung mit Hilfe von Mechanogramm und Aktionsstrombild. Es ergibt sich:

1. Hypotonische Lösungen bewirken eine reversible *Lähmung*. Sie äußert sich besonders in einer Herabsetzung der reflektorischen Erregbarkeit, die bei den niederen Frequenzen beginnt. Summation und Nacherregung werden parallel herabgesetzt. Im Stadium nahezu völliger Lähmung wird Reflexerregbarkeit der Ganglienzellen ohne jede Summation beobachtet.

2. Isotonische Lösungen von NaCl haben auch bei langer Einwirkungszeit keine Wirkung auf das Froschrückenmark.

3. Hypertonische Lösungen rufen das Bild der *Uebererregbarkeit* und spontane oder durch Reizung auslösbare *Krämpfe* hervor.

Die Uebererregbarkeit äußert sich besonders in einer Heraufsetzung der Summation, vor allem für die niederen Frequenzen, sowie erheblicher Verlängerung der Nacherregung. Das Aktionsstrombild zeigt leichtere Auslösbarkeit und ein stärkeres Ausmaß von Sekundäraktionsströmen bzw. Nacherregungen, eine qualitative Aenderung gegenüber dem normalen Aktionsstrombild tritt nicht ein. Uebererregbarkeit und Krämpfe treten häufig zusammen auf. Während des Krampfstadiums können, soweit Reizbarkeit besteht, die charakteristischen Erscheinungen der Uebererregbarkeit nachgewiesen werden.

Die spontanen Kontraktionen im Krampfstadium beginnen mit in Form und Frequenz unregelmäßigen Aktionsströmen. Im Maximum der Krämpfe treten rhythmische, einfach diphasische Aktionsströme mit regelmäßigen Abständen von $^{4}—^{7}/_{100}$ pro sec auf. Im Maximum gut ausgebildeter Krämpfe bleiben stärkste Reize und Reizserien unbeantwortet und haben keinen Einfluß auf das Aktionsstrombild.

4. Auch hypertonische Lösungen von Harnstoff, Rohrzucker und Traubenzucker (3fach molar) können das Bild der Uebererregbarkeit hervorrufen. Krämpfe wurden dabei nicht beobachtet.

5. Durch verschiedene Versuche wurde der Nachweis erbracht, daß die beobachteten NaCl-Wirkungen nicht auf Reizung der motorischen oder sensiblen Nerven beruhen können.

6. Die beobachteten Wirkungen werden als Einflüsse auf die Ganglienzellen gedeutet und in Beziehung zu Vorgängen bei normaler Reflexfunktion und zu verschiedenen Erscheinungen an anderen Geweben unter der Wirkung von NaCl-Lösungen gebracht.

Ich möchte Herrn Dozent Dr. L u e k e n für die Stellung des Themas und seine Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Versuche, der Durchsicht des Schrifttums und der Abfassung der Arbeit herzlichst danken.

Versuch Nr.	NaCl	Einwirkungszeit Minuten	Art der Wirkung	Grad der Wirkung	Bemerkungen
5	H_2O	12	Lähmung	reversibel	—
6	H_2O	27	Lähmung	reversibel	—
47	H_2O	125	Lähmung	nicht reversibel	—
48	H_2O	57	Lähmung	reversibel	—
4	0,01%	125	Lähmung	nicht reversibel	—
34	0,01%	60	Funktionsvermind.	schlecht reversibel	nicht bis zu vollständi-Lähmung durchgeführt
92	0,01%	60	Lähmung	schlecht reversibel	—
49	0,1%	68	Lähmung	reversibel	—
8	0,6%	70	keine Wirkung	keine Wirkung	Zustand vollständig gleichbleibend
93	0,6%	180	keine Wirkung	keine Wirkung	Zustand vollständig gleichbleibend
94	0,6%	193	keine Wirkung	keine Wirkung	Zustand vollständig gleichbleibend
9	1,5%	52	Lähmung	schlecht reversibel	—
44	1,5%	33	Krämpfe	stark reversibel	2. Krampfstadium in Erholungsphase auftretend
46	1,5%	80	Uebererregbarkeit	sehr ausgeprägt, reversibel	—
79	1,5%	58 (16)	Uebererregbarkeit	sehr ausgeprägt, reversibel	—

Versuch Nr.	NaCl	Einwirkungszeit Minuten	Art der Wirkung	Grad der Wirkung	Bemerkungen
11	3,0%	7	Krämpfe	schwach reversibel	durch Reizung ausgelöst
37	3,0%	83	Uebererregbarkeit	sehr ausgeprägt, reversibel	—
38	3,0%	66	Lähmung	—	Reversibilität nicht geprüft
39, 52, 53	6,0%	bis zu 1	Krämpfe	stark reversibel	bei Nr. 39 zu Krampfstadium durchgeführt
2, 36	6,0%	3—4	Krämpfe	stark reversibel	—
42	6,0%	9 (6)	Krämpfe	stark reversibel	in Erholungsphase auftretend
45	6,0%	½	Krämpfe	äußerst stark, reversibel	im 2. Krampfstadium nicht reversibel
13	6,0%	114 (12)	Uebererregbarkeit	sehr ausgeprägt, reversibel	am gleichen Präparat 2× schwache Krämpfe aufgetreten
14	6,0%	65	Uebererregbarkeit	deutlich, reversibel	schwache Krämpfe aufgetreten
52	6,0%	5 (40)	Uebererregbarkeit	deutlich, reversibel	—
39	6,0%	2 (93)	Uebererregbarkeit	sehr ausgeprägt, reversibel	—

Versuch Nr.	NaCl	Einwirkungszeit Minuten	Art der Wirkung	Grad der Wirkung	Bemerkungen
59, 64 65, 67	10%	bis zu 1	Krämpfe	sehr stark, reversibel	—
35	10%	¼	Krämpfe	äußerst stark, nicht reversibel	—
30, 68, 70	10%	2—3	Krämpfe	schwach reversibel	—
15	10%	13	Krämpfe	sehr stark, reversibel	2. Krampfstadium bei Präparat 15
15, 60	10%	3—5	Krämpfe	stark, reversibel	—
76	10%	3	Krämpfe	äußerst stark, nicht reversibel	—
15	10%	15 (20)	Uebererregbarkeit	sehr deutlich, reversibel	—
66	10%	5 (20)	Uebererregbarkeit	deutlich, reversibel	—
29	18%	10 (60)	Uebererregbarkeit	sehr gut, reversibe	Präparat zeigt auch reversible Lähmung
33	18%	9 (6)	Uebererregbarkeit	deutlich, reversibel	Präparat zeigt auch spontane Kontraktion.
27	18%	33	Lähmung	nicht reversibel	—
31	18%	10 (40)	Lähmung	nicht reversibel	—
29	18%	10 (10)	Lähmung	gut reversibel	—

Versuch Nr.	NaCl	Einwirkungszeit Minuten	Art der Wirkung	Grad der Wirkung	Bemerkungen
16	Harnstoff 3m	35 (40)	Uebererregbarkeit	sehr stark, reversibel	—
18	Harnstoff 3m	63	Uebererregbarkeit	deutlich, reversibel	—
18	Harnstoff 3m	113	Lähmung	nicht reversibel	—
26	Harnstoff 3m	12	Lähmung	reversibel	—
25	Harnstoff 3m	20	Lähmung	—	Reversibiltät nicht geprüft
17	Rohrzucker 3m	40	Uebererregbarkeit	nicht reversibel	schneller Uebergang in Lähmung
21	Rohrzucker 3m	16	Lähmung	—	Reversibiltät nicht geprüft
22	Traubenzucker 3m	12	Lähmung	reversibel	—
24	Traubenzucker 3m	16	Lähmung	reversibel	—

c b a

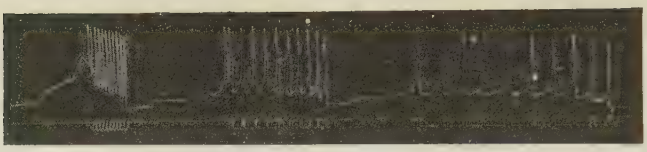

Abb. 1. Versuch 39. 4. Juli 1938. 6% NaCl.

Kurve von rechts nach links zu lesen. Verkleinerung 1 : 2.
Obere Kurve Kontraktion, untere Kurve Reizmarkierung.
Stadium in Ringerlösung.
Kurve a: Serie Frequenz 1 RA 14.
Kurve b: Serie Frequenz 2 RA 14.
Kurve c: Serie Frequenz 4 RA 14.

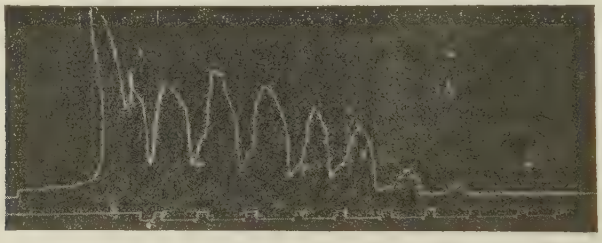

Abb. 2. Versuch 39. 4. Juli 1938. 6% NaCl.

Kurve von rechts nach links zu lesen. Verkleinerung 1 : 2.
Obere Kurve Kontraktion, untere Kurve Reizmarkierung.
Stadium der Uebererregbarkeit.
Serie Frequenz 0,5 RA 13.
Vergl. mit Abb. 1.

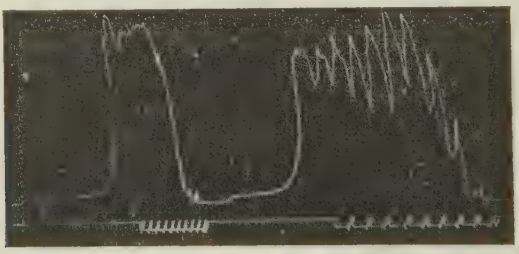

Abb. 3. Versuch 39. 4. Juli 1938. 6% NaCl.

Kurve von rechts nach links zu lesen. Verkleinerung 1 : 2.
Obere Kurve Kontraktion, untere Kurve Reizmarkierung.
Stadium der Uebererregbarkeit.
Kurve a: Serie Frequenz 1 RA 13.
Kurve b: Serie Frequenz 2 RA 13.
Vergl. mit Abb. 1 a und b.

a b c

Abb. 4. Versuch 39. 4. Juli 1938. 6% NaCl.

Kurve von rechts nach links zu lesen. Verkleinerung 1 : 2.
Obere Kurve Kontraktion, untere Kurve Reizmarkierung.

Kurve a:
Stadium in Ringerlösung.
2 Reize RA 15.

Kurve b und c.
Stadium der Uebererregbarkeit.
2 Reize RA 13.

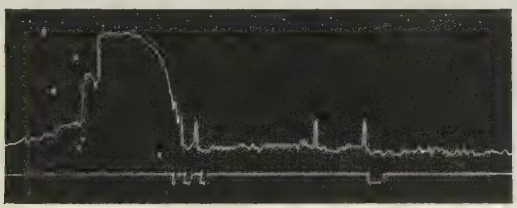

Abb. 5. Versuch 39. 4. Juli 1938. 6% NaCl.

Kurve von rechts nach links zu lesen. Verkleinerung 1 : 2.
Obere Kurve Kontraktion, untere Kurve Reizmarkierung.
Krampfstadium. Zwischenreizung mit RA 13.

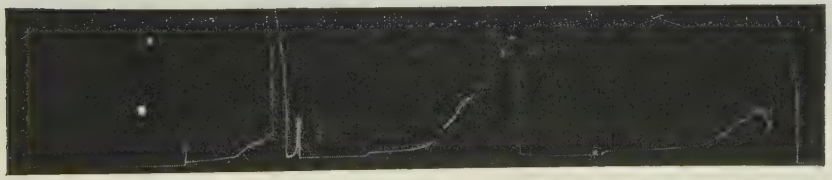

Abb. 6. Versuch 13. 4. Juli 1938. 6% NaCl.

Kontraktionskurve von rechts nach links zu lesen. Verkleinerung 1 : 2.
Stadium der Uebererregbarkeit.
Kurve a—c: Einzelreiz RA 12.

Abb. 7. Versuch 16. 23. Juni 1938. 12% Harnstoff.

Kurve von rechts nach links zu lesen. Verkleinerung 1 : 3.

Obere Kurve Kontraktion, untere Kurve Reizmarkierung.

Stadium in Ringerlösung.

Kurve a: Serie Frequenz 2 RA 22.

Kurve b: Serie Frequenz 1 RA 22.

Kurve c: Serie Frequenz 4 RA 22.

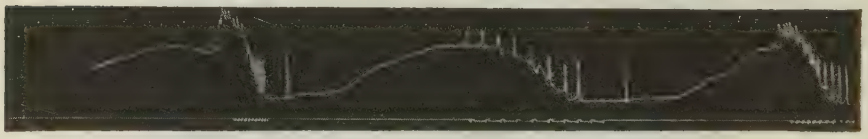

Abb. 8. Versuch 16. 23. Juni 1938. 12% Harnstoff.

Kurve von rechts nach links zu lesen. Verkleinerung 1 : 3.

Obere Kurve Kontraktion, untere Kurve Reizmarkierung.

Kurve a: Serie Frequenz 2 RA 24.

Kurve b: Serie Frequenz 1 RA 24.

Kurve c: Serie Frequenz 4 RA 24.

Vergl. Abb. 7 a, b und c.

Abb. 9. Versuch 91. 11. September 1938.

Kurve von rechts nach links zu lesen. Verkleinerung 1 : 2.

Reizung des mot. Nerven mit NaCl in Substanz.

Bei ↓ Durchschneidung des zum Muskel führenden Nerven. Ausschnitt aus einer längeren Kontraktion des M. semitendinosus.

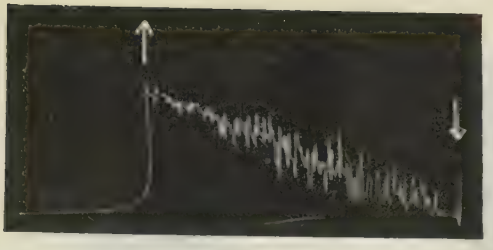

Abb. 10. Versuch 74. 3. Oktober 1938. 10% NaCl.

Kontraktionskurve von rechts nach links zu lesen. Verkleinerung 1 : 2.

Bei ↓ Aufbringung der NaCl-Lösung Beginn der Krämpfe.

Bei ↓ Durchschneidung des N. Ischiadicus.

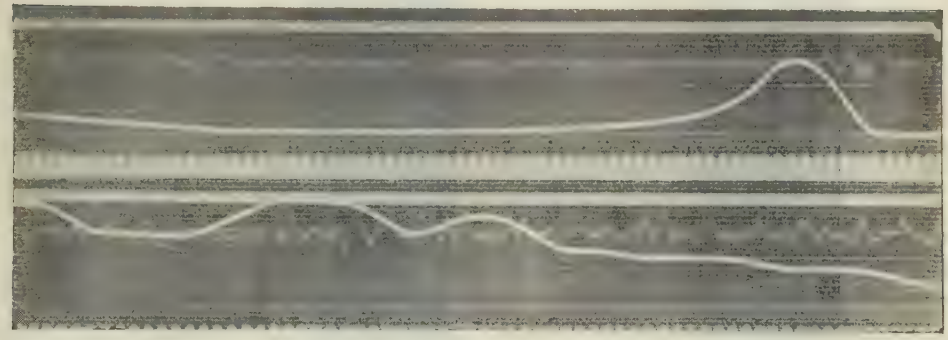

Abb. 11. Versuch 79. 5. Oktober 1938. 1,5% NaCl.

Kurven von rechts nach links zu lesen.

Kurve a: Reizmarkierung. Kurve b: Muskelaktionsstrom.

Kurve c: Mechanogramm. Kurve d: Zeitschreibung $^1/_{100}$ sec.

Oberer Kurvenabschnitt: Reflex und Beginn der Nacherregung.

Unterer Kurvenabschnitt: Ausschnitt aus dem Maximum der Nacherregung.

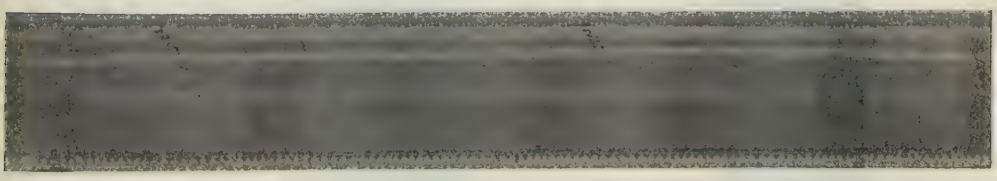

Abb. 12. Versuch 52. 5. September 1938. 6% NaCl.

Kurve von rechts nach links zu lesen.

Kurve a: Reizmarkierung. Kurve d: Zeitschreibung $^1/_{100}$ sec

Kurve c: Mechanogramm. Kurve b: Muskelaktionsstrom.

Krampfstadium.

Beginn des Krampfstadiums. Zwischenreiz mit RA 38. Bei R_1 Reizung wirksam. Bei R_2 Reizung unwirksam. Nähere Erklärung s. Text.

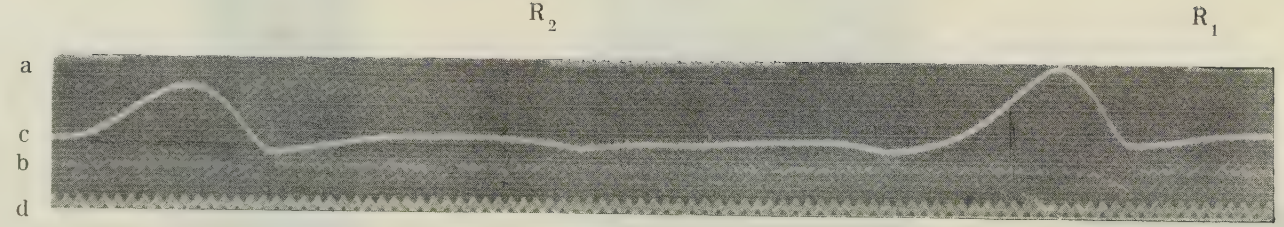

Abb. 13. Versuch 67. 28. September 1938. 10% NaCl.
Kurven von rechts nach links zu lesen.
Kurve a: Reizmarkierung. Kurve b: Muskelaktionsstrom.
Kurve c: Mechanogramm. Kurve d: Zeitschreibung $^1/_{100}$ sec.

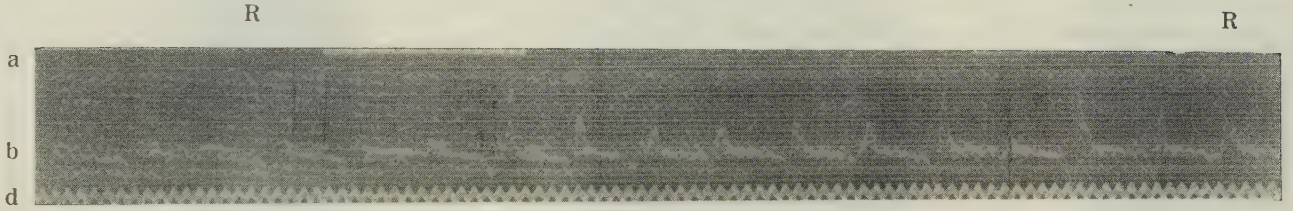

Abb. 14. Versuch 67. 28. September 1938. 10% NaCl.
Kurven von rechts nach links zu lesen.
Kurve a: Reizmarkierung. Kurve b: Muskelaktionsstrom.
Kurve d: Zeitschreibung $^1/_{100}$ sec.
Mechanogramm ist bei der Kontraktion über den Filmstreifen hinausgeschlagen.
Maximum des Krampfstadiums. Zwischenreiz mit RA 30. Bei R; R Reizung unwirksam.

Schrifttum.

1. R. Unger: Biochem. Z. **61**. 103. (1914)
2. U. Ebbecke: Z. Biol. **88**. 465 (1929)
3. E. Hering: Sitzungsber. Wiener Akad. **79**. Abt. 3. 1. (1879)
4. W. Wiedermann: Sitzungsber. Wiener Akad. **82**. Abt. 3. 257. (1880)
5. S. Ringer: J. of Physiol. **7**. 291. (1886)
6. A. Samojloff: Arch. f. Anat. u. Physiol. **1907**. 145.
7. G. R. Mines: J. of Physiol. **37**. 408. (1908); **42**. 251. (1911)
8. F. S. Locke: Pflügers Arch. **54**. 501. (1893)
9. E. D. Adrian und S. Gelfan: J. of Physiol. **78**. 271. (1933)
10. M. Goldenberg und C. J. Rothberger: Pflügers Arch. **235**. 597. (1935); **236**. 277. (1935).
11. W. Biedermann: Elektrophysiologie Bd. 2. 1895.
12. M. v. Frey: Arch. f. Anat. u. Physiol. **1883**. 43.
13. D. S. Woronzow: Pflügers Arch. **216**. 32. (1927)
14. A. V. Hill:: Proc, roy. Soc. London B. **119**. 305. (1936)
15. D. Y. Solandt: Proc. roy. Soc. London B. **119**. 305. (1936)
16. B. Katz: J. of Physiol. **88**. 239. (1937)
17. A. V. Hill, B. Katz und D. Y. Solandt: Proc. roy. Soc. London B **121**. 74. (1936)
18. H. Schriever und R. Cebulla: Pflügers Arch. **241**. 1. (1938)
19. B. Lueken: Z. Biol. 1939 im Druck.

Lebenslauf.

Ich, Werner Georg Schierig, wurde am 16. Mai 1913 als Sohn des Verwaltungsinspektors Richard Schierig und seiner Ehefrau Gertrud geb. Koch in Dresden geboren.

Nach Besuch der Volksschule trat ich Ostern 1924 in die Oberrealschule Dresden-Seevorstadt ein, die ich Ostern mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich beschloß, mich dem Medizinstudium zuzuwenden. Vom Sommersemester 1933 bis Wintersemester 1934/35 besuchte ich die Universität Leipzig. Hier legte ich am 16. April 1934 den 1. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung ab. Vom 1. April 1935 bis 25. Oktober 1935 genügte ich meiner Arbeitsdienstpflicht. Am 5. November 1936 trat ich auf Grund freiwilliger Meldung in die Wehrmacht ein und wurde nach halbjähriger Dienstzeit in die Sanitätsoffizierlaufbahn übernommen. Zur Fortsetzung des Studiums wurde ich anschließend zur Militärärztlichen Akademie, Berlin kommandiert. Im Sommersemester 1936 studierte ich in Berlin. Hier bestand ich am 28. Oktober 1936 den 2. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung. Das Wintersemester 1936/37 studierte ich in Breslau, das Sommersemester 1937 und Wintersemester 1937/38 in Tübingen. Seit Sommersemester 1938 bis zur Beendigung des Staatsexamens studierte ich wieder in Berlin, wo ich während der letzten zwei Semester meine Doktorarbeit fertigstellte.